



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Patentschrift  
10 DE 43 32 093 C 2

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
A 61 L 15/44  
A 61 M 37/00

21 Aktenzeichen: P 43 32 093.7-45  
22 Anmeldetag: 22. 9. 93  
43 Offenlegungstag: 23. 3. 95  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 13. 7. 95

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,  
56567 Neuwied, DE

74 Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389  
Wesseling

72 Erfinder:

Horstmann, Michael, Dr., 56564 Neuwied, DE;  
Hoffmann, Gerd, 56075 Koblenz, DE; Kindel,  
Heinrich, 56581 Ehlscheid, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 42 41 128 A1

54 Transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure und Verfahren zu seiner  
Herstellung

DE 43 32 093 C 2

DE 43 32 093 C 2

Alkohole, Octansäure und andere mittelkettige aliphatische Carbonsäuren, Oleylalkohol, Olivenöl, Ölsäure, Säureoleylester, Phenylethanol, Propylenglykol, Rizinsäure, Triacetin, aber auch Mischungen solche Stoffe wie zum Beispiel Ölsäure/Propylenglykol. Dabei ist jedoch im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure mit Estern und Säuren sowie Alkoholen zu berücksichtigen, die den Einsatz solcher Stoffe limitiert. Die vorliegende Erfindung grenzt jedoch die mögliche chemische Reaktion durch Kompartimentierung weitestmöglich ein und bedeutet daher auch in dieser Hinsicht einen Stabilitätsvorteil.

Hierbei ist eine Variante besonders vorteilhaft, bei welcher die Matrixschicht in zwei aufeinander zu laminierende Anteile aufgeteilt wird, die beide erfindungsgemäß Acetylsalicylsäure, überwiegend in kristalliner Form enthalten, von denen der eine Anteil einen im System verbleibenden leicht flüchtigen Inhaltsstoff (zum Beispiel einen der im vorstehenden Absatz genannten) als Lösemittel für die Restbestandteile enthält und mit dem zweiten Anteil der Matrixschicht bei der Herstellung laminiert wurde. So kann nach Wanderung der leicht flüchtigen Komponente ein ausreichend scherstabiles System enthaltend leicht flüchtige Zusatzstoffe entstehen.

Der Gehalt der gesamten Matrix des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems an Acetylsalicylsäure liegt zweckmäßig bei 15 bis 60 Gew.-%, bevorzugt bei 35 bis 50 Gew.-%. Besonders bei gut lösenden Matrixgrundlagen wie Acrylsäureestercopolymeren ist eine Überschreitung der Sättigungslöslichkeit um den Faktor 2 oder sogar 5 bis 10 nur mit einer solchen sehr hohen Beladung des Systems mit Wirkstoff zu erreichen.

Es ist für das System nützlich, wenn nicht nur die erfindungsgemäße Stabilisierung gegen chemischen Abbau des Wirkstoffes, sondern auch eine Stabilisierung gegen physikalische Alterungseinflüsse erfolgt.

Eine solche ist mit dem hier beschriebenen Aufbau leicht möglich, indem man zur Herstellung die thermodynamisch stabilste Form der Acetylsalicylsäure, nach heutigem Kenntnisstand diejenige, welche einen Schmelzpunkt von oberhalb 132°C (abhängig vom Reinheitsgrad ca. 139°C) aufweist, einsetzt und bei der Herstellung dafür sorgt, daß stets zumindest ein kleiner Teil des Wirkstoffes, homogen verteilt, in dieser ursprünglichen Kristallmodifikation bleibt. Im Extremfall genügt es, eine gesättigte Lösung von Acetylsalicylsäure und den pharmazeutischen Hilfsstoffen der Matrixgrundlage anzufertigen und in dieser nur etwa 1% der Acetylsalicylsäure in stabiler Modifikation kristallin zu dispergieren, diese Masse zu trocknen und mit weiteren Folien und/oder Matrixbestandteilen zu vereinigen.

Es ist dabei ebenfalls möglich, außer lösemittelbasierter Herstellungsverfahren auch Heißschmelzverfahren zur Anfertigung der Matrixschicht oder -schichten einzusetzen, jedoch ist auch hier darauf zu achten, daß im Prozeß nie vollständige Lösung der Wirkstoffteilchen einsetzt.

Zusammenfassend gibt die vorliegende Erfindung ein TTS an, bei dem Acetylsalicylsäure in ungelöster Form vorliegt. Die Erzeugung einer stabilisierenden Phase aus kristalliner Acetylsalicylsäure ermöglicht eine ausreichende Stabilität bei maximaler Abgabegeschwindigkeit an die Haut.

## Beschreibung der Abbildungen

Fig. 1: Erfindungsgemäßes System mit einschichtiger Matrix

- 1 — Wirkstoffundurchlässige Rückschicht
- 2 — Matrix mit gelöstem und kristallinem Wirkstoffanteil
- 3 — Ablösbare Schutzschicht

Fig. 2: Erfindungsgemäßes System nach Anspruch 3

- 1 — Wirkstoffundurchlässige Rückschicht
- 2 — Matrix mit gelöstem und kristallinem Wirkstoffanteil
- 3 — Ablösbare Schutzschicht
- 4 — Matrixschicht ("Klebschicht") mit kleineren und weniger häufigen Acetylsalicylsäurekristallen

Fig. 3: Erfindungsgemäßes System nach Anspruch 4

- 1 — Wirkstoffundurchlässige Rückschicht
- 2 — Matrix mit gelöstem und kristallinem Wirkstoffanteil
- 3 — Ablösbare Schutzschicht
- 5 — Hautferne Matrixschicht mit Acetylsalicylsäure, bestehend aus einer Lösung der Matrixbestandteile in einem im TTS verbleibenden Lösemittel.

## Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, enthaltend den Wirkstoff Acetylsalicylsäure, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht sowie einer oder mehrerer wirkstoffhaltiger Matrixschichten, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Matrixschichten Acetylsalicylsäure zum überwiegenden Teil in kristalliner Form enthält und zumindest ein Teil des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure als stabile, wasserfreie, oberhalb 132°C schmelzende Modifikation kristallin vorliegt.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, bestehend aus zwei Matrixschichten, von denen die hautseitig gelegene haftklebend ausgerüstet ist, dadurch gekennzeichnet, daß die hautferne Matrixschicht wasserfreie Acetylsalicylsäure in kristalliner Form enthält, die Klebschicht dagegen zur Erhaltung einer vollflächigen Klebkraft relativ wenige Acetylsalicylsäurekristalle enthält.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, bestehend aus zwei Matrixschichten, von denen die hautseitig gelegene haftklebend ausgeführt ist, dadurch gekennzeichnet, daß beide Matrixschichten wasserfreie Acetylsalicylsäure in kristalliner Form enthalten und daß die hautferne Matrixschicht das Produkt einer Lösung der Matrixbestandteile in einem dauerhaft im TTS verbleibenden Lösemittel ist.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Matrixschichten und gegebenenfalls die Klebschicht als Grundmaterial ein Acrylsäureester-Copolymer enthalten.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von Acetylsalicylsäure am Matrixmaterial 15 bis

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System, enthaltend den Wirkstoff Acetylsalicylsäure, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht sowie einer oder mehrerer wirkstoffhaltiger Matrixschichten.

Es handelt sich dabei um ein transdermales therapeutisches System zur Abgabe von Acetylsalicylsäure und gegebenenfalls weiterer Stoffe über die Haut an den menschlichen Körper. Das beschriebene System zeigt erhöhte chemische Hydrolyse-Stabilität für den Wirkstoff Acetylsalicylsäure.

Auch die grundsätzliche Permeationsfähigkeit des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure durch die menschliche Haut und damit die Eignung als Bestandteil von transdermalen therapeutischen Systemen ist bekannt. So beschreiben Rougier et al. (J. Pharm. Sci. 176, 451—454, 1987) bereits die (eher geringe) Abhängigkeit der Acetylsalicylsäure-Aufnahmerate in die Haut vom ausgewählten Hautareal.

Chen et al. (Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi Bd. 11, S. 245—247 (1991)) berichten über einen erfolgreichen transdermalen Einsatz von Acetylsalicylsäure-Cremes bei rheumatischen Kindern.

In JP 3 112 926 wird ein Mittel zur perkutanen Applikation, auch von Acetylsalicylsäure, beschrieben, welches durch Auflösen in Wasser und Zugabe wasserquellender Zusatzstoffe entsteht, die schließlich in einem Siliconpolymer dispergiert zum Einsatz kommen.

Hier besteht wegen des Kontaktes zu Wasser große Hydrolysegefahr.

Acetylsalicylsäure ist ein therapeutisch gut und seit langem eingeführter Arzneistoff mit einem hohen therapeutischen Index. In sehr hohen Dosen (über ein Gramm pro Tag) ist sie als Antirheumatikum in Gebrauch, in mittleren Dosen (250 bis 500 mg) als Antipyretikum/Analgetikum und in niedriger Dosierung (30 bis 150 mg pro Tag) als Thrombozytenaggregationshemmer.

Acetylsalicylsäure schmilzt bereits bei niedriger Temperatur (ca. 139°C) und ist bei dieser Temperatur bereits merklich flüchtig.

Acetylsalicylsäure kommt in mehreren polymorphen Formen (Modifikationen) vor, die zum Teil bereits bei 100°C schmelzen und auch ein unterschiedliches Auflösungsverhalten zeigen.

Wegen der instabilen Estergruppierung ist sie anfällig für Hydrolyse und Umesterung. Auf dem Wege zu einer stabilen Arzneiform sind daher generell folgende Regeln zu beachten:

— Wasser, Alkohole und Ester sind als mögliche Reaktionspartner in der Regel ungeeignete Rezepturbestandteile.

— Aus dem gleichen Grunde ist unter Beachtung des Massenwirkungsgesetzes der Zusatz von potentiellen Reaktionsprodukten, wie Essigsäure oder wasserbindendem Acetanhydrid als stabilisierenden Komponenten sinnvoll.

— Da die Hydrolyse bei ca. pH 2 bis 3 am langsamsten läuft, ist eine Einstellung auf diesen Säuregrad stabilitätsfördernd.

— Auch der Einsatz weiterer stabilisierender Hilfsstoffe ist bekannt, zum Beispiel empfehlen Luzzi und Ma (US-PS 4,228,162) Dimethylisoborbid als stabilisierendes Lösungsmittel.

In der Literatur wurden keine Angaben gefunden, wie diese galenische Problematik auf die Technik zur Herstellung von TTS anzuwenden ist. Erste Formulierungen, bei denen die TTS-Matrix, dem Stand der Technik folgend, Acetylsalicylsäure ausschließlich in gelöster Form enthielt, erwiesen sich als zu instabil.

Nach der US-PS 4,286,592 wird ein pharmazeutischer Wirkstoff in kristalliner Form in einem TTS eingesetzt, um die Wirkstoffabgabe über eine Klebschicht zu steuern. Maßgeblich ist dabei ein spezielles Verhältnis zwischen Korngröße der Kristalle und Diffusionseigenschaften.

Diese Anwendung würde der Fachmann jedoch nur zur Limitierung eines Wirkstoffflusses einsetzen, nicht aber zur Stabilisierung bei gleichzeitigem Erhalt der maximal möglichen Freisetzungseigenschaften.

Es ist zwar gelegentlich übliche Praxis, transdermale therapeutische Systeme mit so hohen Konzentrationen an Wirkstoff zu beladen, daß dieser nach anfänglich vollständiger Lösung während der Herstellung auskristallisiert (EP 0 156 080). Hierdurch wird eine besonders lang anhaltende Wirkung erreicht. Das Verfahren hat jedoch den Nachteil, daß die Art und Weise der Kristallisation schwer zu kontrollieren ist und daß ohne Anwesenheit von Kristallisationskeimen sehr häufig nur begrenzt haltbare Modifikationen erhalten werden. Auf diese Weise ist das Produkt nicht in der erforderlichen pharmazeutischen Qualität herstellbar. Hinweise auf den Aspekt der Stabilisierung von Wirkstoffen durch Einbringung eines hohen kristallinen Anteils in transdermale therapeutische Systeme sind der Literatur nicht zu entnehmen.

Aus der DE-OS 42 41 128 ist die transdermale Verabreichung von Acetylsalicylsäure in einem Matrixsystem zur gesteuerten Abgabe des Wirkstoffes bekannt, bei dem der Wirkstoff Acetylsalicylsäure in stabiler, fester Form zum Einsatz kommt und wobei schon klar erkannt wurde, daß der Zusatz von Wasser oder anderen hydrophilen Lösungsmitteln zur Spaltung des Wirkstoffes insbesondere der Acetylgruppe führt. Es solle daher eine gezielte Dosierung des unveränderten Wirkstoffes angestrebt werden, wobei insbesondere aus den Beispielen 1 und 2 entnehmbar ist, daß ein solches Pflaster lösungsmittelfrei hergestellt werden kann. Jedoch ist dort an keiner Stelle vom Vorliegen reiner Acetylsalicylsäure in kristalliner Form die Rede. Offensichtlich ist dies darauf zurückzuführen, daß es nicht so einfach ist, beispielsweise ohne Anwesenheit von Kristallisationskeimen unbegrenzt haltbare Modifikationen der reinen Acetylsäure in einem Trägermaterial einer Matrix herzustellen.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines transdermalen therapeutischen Systems mit Acetylsalicylsäure, welches eine ausreichende pharmazeutische Stabilität bei unter diesen Umständen maximal erreichbarer Abgabegeschwindigkeit an die Haut aufweist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß bei einem transdermalen therapeutischen System, enthaltend den Wirkstoff Acetylsalicylsäure, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht sowie einer oder mehrerer wirkstoffhaltiger Matrixschichten mit der Erfindung dadurch gelöst, daß mindestens eine der Matrixschichten Acetylsalicylsäure zum überwiegenden Teil in kristalliner Form enthält und zumindest ein Teil des Wirkstoffes Acetylsalicylsäure als stabile, wasserfreie, oberhalb 123°C schmelzende Modifikation kristallin vorliegt.

Weitere Ausgestaltungen der Erfindung sowie ein Verfahren zur Herstellung des transdermalen therapeu-

tischen Systems sind entsprechend den Merkmalen der Unteransprüche vorgesehen.

Bei Wirkstoffkristallen ist gewöhnlich eine unerwünschte Limitierung der Freisetzungseigenschaften dadurch zu befürchten, daß die Auflösungsgeschwindigkeit kleiner werden könnte als die Permeation in die Haut. Dies ist jedoch überraschenderweise nicht der Fall, wenn erfindungsgemäß außer durch sorgfältige Trocknung der schichtförmigen Bestandteile des transdermalen therapeutischen Systems oder sonstige bekannte Stabilisierungsmaßnahmen bereits vor der Beschichtung und Trocknung eine stabilisierende Phase aus kristalliner Acetylsalicylsäure erzeugt wird.

Selbstverständlich sind zur Stabilisierung dieser Eigenschaften trockene Lagerbedingungen sehr hilfreich, da so die Hydrolyse zurückgedrängt wird. Solche Lagerbedingungen lassen sich durch gas- und feuchtigkeitsdichte Packmittel sowie durch Einlegen von einem oder mehreren feuchtigkeitsabsorbierenden Körpern in das Packmittel gewährleisten.

Der Erfindungsgegenstand wird im folgenden näher beschrieben:

Wesentlich für die vorliegende Erfindung ist die Anwesenheit von ungelöster Acetylsalicylsäure in einem transdermalen therapeutischen System. Im Gegensatz zum Stand der Technik wird dabei zumindest eine Teilmenge des vor dem Trocknungsprozeß eingesetzten Wirkstoffes während der gesamten Fertigung in ungelöstem Zustand gehalten, damit zumindest genügend Impfkristalle der stabilen Wirkstoffmodifikation in das Produkt gelangen. So wird ein nur vorübergehend stabiler, übersättigter Zustand der Lösung des Wirkstoffes — unter Umständen unter Fällung von metastabilen Niederschlägen — vermieden, der große Stabilitätsrisiken bergen würde. Im Laufe der Zeit führen unkontrollierte Rekristallisationen zu einem nicht mehr der Anfangsspezifikation der Freisetzungsgeschwindigkeit entsprechenden Produkt.

Die individuelle Ausgestaltung der Erfindung kann sehr unterschiedlich sein. Im einfachsten Falle entspricht das System nach Fig. 1 einer einschichtigen Matrix mit selbstklebenden Eigenschaften auf der Haut. Das System besteht aus einer im wesentlichen wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, der Matrixschicht sowie einer vor Anwendung zu entfernenden ablösbaren Schutzfolie.

Als Rückschicht (1) eignen sich zahlreiche Einsatzstoffe, unter diesen Polyester, die durch besondere Festigkeit und Diffusionsfestigkeit ausgezeichnet sind, aber auch nahezu beliebige andere zur Verwendung auf der Haut geeignete Kunststoffe, wie Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulosederivate und viele andere mehr. Im Einzelfall kann ein zusätzliche Auflage, z. B. durch Bedampfung von Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid o. ä. vorgenommen werden. Auch wird die Rückschicht zur verbesserten Akzeptanz häufig auf der Außenseite hautfarben lackiert, oder auf andere Weise behandelt, um ein verbessertes Erscheinungsbild zu erreichen.

Die Dicke der folienartigen Rückschicht beträgt gewöhnlich, abhängig u. a. von der Festigkeit und Durchlässigkeit des gewählten Materials, 8 bis 80 µm; sie kann jedoch für spezielle Zwecke auch dicker oder dünner eingestellt werden.

Für die Matrixschicht (2) des erfindungsgemäßen Pflasters kommen u. a. Acrylsäureester enthaltende Copolymere, Mischungen aus Kautschuken und Harzen,

Polyvinylacetat, Siliconpolymere und viele andere auf der Haut unbedenkliche Grundmaterialien in Frage. Der Zusatz von bis zu 40% Füllstoffen wie Titandioxid, Zinkoxid, Kreide, Aktivkohle, feinverteiltes Siliciumdioxid etc. behindert keineswegs die erfindungsgemäße Funktion und kann Vorteile hinsichtlich der Kohäsion des gefertigten Systems ergeben.

Weniger bedeutsam für die Funktion ist die wiederablösbare Schutzschicht (3), welche zum Beispiel auch aus einem Polyestermaterial bestehen kann, aber auch aus beliebigen anderen, zur Verwendung auf der Haut geeigneten Kunststoffen, wie Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulosederivate oder vielen anderen mehr. Im Einzelfall kann Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid o. ä. vorgenommen werden. In jedem Fall ist zur Seite der klebenden Matrix hin eine Oberflächenbeschichtung mit dehäsiven Materialien, zum Beispiel Siliconen oder fluorhaltigen Kunststoffen erforderlich, damit der Verbund leicht ablösbar bleibt. Die Dicke der folienartigen wiederablösbaren Schutzschicht beträgt gewöhnlich ca. 40 bis 200 µm; sie kann für spezielle Zwecke auch dicker oder dünner eingestellt werden.

In Fig. 2 ist als weitere erfindungsgemäße Ausgestaltung die gleichfalls mögliche Aufteilung in zwei Matrixschichten sichtbar, wobei vorteilhafterweise die Klebschicht (4) kleinere Wirkstoffkristalle und diese in geringerer Häufigkeit enthält. So kann eine bessere Haftung erreicht werden als mit einem einschichtigen System. Ein vollständiger Verzicht auf kristalline Anteile ist auch in der Klebschicht für die gestellte Aufgabe nicht zweckmäßig, da das Risiko des Entstehens einer zu breiten Diffusionsgrenzschicht besteht, welche geringeren Fluß in die Haut zur Folge hätte.

Die Größe der Acetylsalicylsäure-Kristalle ist für die Funktion des erfindungsgemäßen Prinzips und des grundsätzlichen Vorteils der Stabilisierung an sich ohne Bedeutung. Vorteilhaft sind sicher schon wegen des homogenen optischen Eindrucks kleinere Kristalle unter ca. 50 bis 100 µm Durchmesser. Bei Verwendung extrem schlecht lösender Matrix-Grundmaterialien, wie zum Beispiel Massen auf Basis von Polyisobutylen und größeren Kristalldurchmessern (über 300 µm) kann eine Freisetzungskontrolle des Wirkstoffes durch die Haut eintreten mit dem Vorteil einer systemseitigen Kontrolle der Freisetzungsgeschwindigkeit, aber dem Nachteil, daß nur ein Teil der theoretisch erreichbaren Flußrate erzielt werden kann.

Unabhängig vom Aufbau des Systems können flüssige Zusatzstoffe zugesetzt werden wie z. B. 2-Pyrrolidon, Benzylalkohol, Butanol und andere kurzkettige Alkohole, Triglyceride, Cholesterol, Cineol, delta-Tocopherol, Diethylenglycol, Diethylenglycolmonoethylether, Diisopropyladipat, Dimethyldecylphosphoxid, Dimethylisobutylid, Dimethylaurolamid, Dimethylsulfoxid, Dodecylsulfoxid, Essigsäure, Ethylacetat und andere aliphatische und aromatische Ester, Ethylenglycol, Ethylenglycolmonolaurat und andere Ester und Ether von Ethylenglycol oder Propylenglycol, 2-Octyldodecanol, dünnflüssiges Paraffin, Glycerin, Glycerinmonooleat, Glycerinmonostearat, hydriertes Rizinusöl, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Laurinsäurediethanolamid, Menthol oder andere flüchtige Terpendervative (die Gemischbestandteile vieler natürlicher etherischer Öle sind), Methylbenzoat, Methyloctylsulfoxid, Mono- oder Diethylacetamid, N,N-Diethyl-m-toluamid, N-Methylpyrrolidon, Octanol-1 und andere flüchtige mittelkettige

60 Gew.-%, bevorzugt 35 bis 50 Gew.-% beträgt.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösemittel Permeationsbeschleuniger enthält.

7. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach den Ansprüchen 1 bis 6, enthaltend den Wirkstoff Acetylsalicylsäure, mit geschichtetem Aufbau aus einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht sowie einer oder mehrerer wirkstoffhaltiger Matrixschichten, wobei mindestens eine der Matrixschichten Acetylsalicylsäure zum überwiegenden Teil in kristalliner Form enthält und zumindest ein Teil des Wirkstoffs Acetylsalicylsäure als stabile, wasserfreie, oberhalb 132°C schmelzende Modifikation kristallin vorliegt, dadurch gekennzeichnet, daß die Acetylsalicylsäure in einer Suspension bzw. in Lösung oder Schmelze des Matrix-Grundmaterials auf einem folienförmigen, dehäktiv ausgerüsteten Grundmaterial in einer Schicht aufgebracht und getrocknet wird, worauf die Schicht durch Auflegen einer im wesentlichen wirkstoff- und feuchtigkeitsundurchlässigen Rückschicht abgedeckt und das Substrat durch Konturstanzung bzw. Folienschnitt vereinzelt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß vereinzelte TTS in gasdicht versiegelte Packmittel verpackt werden und daß das Packmittel durch wasseraufnehmende Ausrüstung dem transdermalen therapeutischen System Feuchtigkeit entzieht.

9. Verfahren nach den Ansprüchen 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Teilmenge des vor dem Herstellungsprozeß eingesetzten Wirkstoffes während der gesamten Fertigung in gelöstem Zustand gehalten wird, so daß eine ausreichende Zahl von Impfkristallen der stabilen Wirkstoffmodifikation in das System gelangt.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

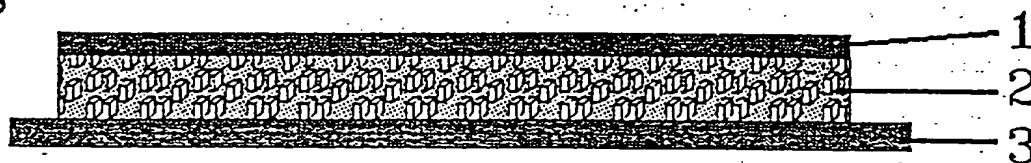


Fig. 2

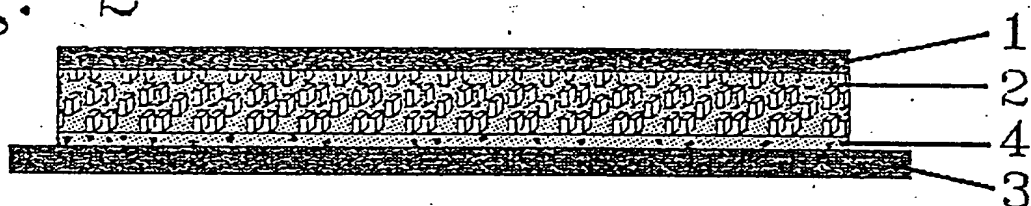


Fig. 3

